

Patent Literature Info

Application Number	94103369
Publication Number	1107474
Approval Number	
Application Date	1994.03.31
Publication Date	1995.08.30
Approval Pub. Date	
Granted Patent Date	
Granted Pub. Date	
Title	Method for preparing tetrahydro-carbazolone derivative
Intl. Class. Nr.	C07D403/06
CaTegory Class. Nr.	18D; 23E
PRiority Data	
COuntry & City Code	11
Applicant(s) Name	Sida Biological Tech. Inst., Beijing
Postal Code	(100009)
Inventor(s) Name	Ran Hongxing; Ding Juping
Attorney & Agent	CHENG FENGRU
Agency Code	11100The Patent Agency of Beijing City
Agency Address	(100035)No.16 the South Main Road, Xizhimen, West District of Beijing
Microfiche Nr.	
Legal Status	Substantial Examination
Finishing result	Deemed withdraw
Document Page(s)	005
Figure Page(s)	
Amount of claim(s)	004
Abstract	The process for peparing a medical heterocyclic compound, tetrahydro-carbazolone derivative features simple method, shorter preparing period and mild reaction condition.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94103369.4

[51]Int.Cl⁶

C07D403/06

[43]公开日 1995年8月30日

[22]申请日 94.3.31

[71]申请人 北京四达生物技术研究所

地址 100009北京市西城区鼓楼西大街大石碑
胡同22号

[72]发明人 冉红星 丁炬平

[74]专利代理机构 北京市专利事务所

代理人 程凤儒

// (C07D403/06, 209:88, 233:61)

说明书页数:

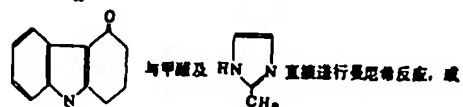
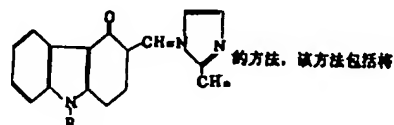
附图页数:

[54]发明名称 一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法

[57]摘要

本发明是一种医药用的杂环化合物的制备方法。
是制备

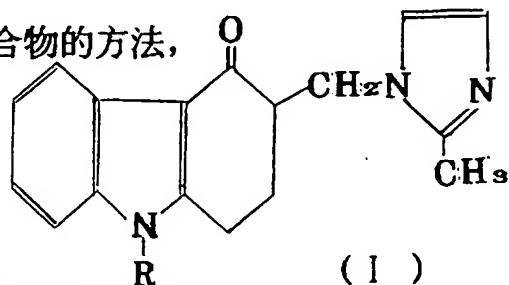
或其盐反应, 本方法简单、省时, 反应条件温和, 适于工业化生产。



(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

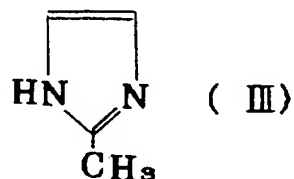
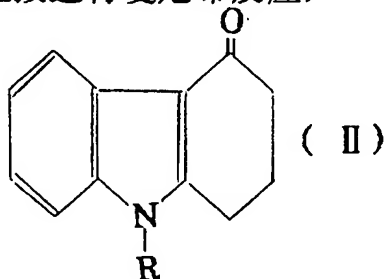
1、制备通式(I) 的化合物的方法,



(式中R 表示一个氢原子或一个甲基)

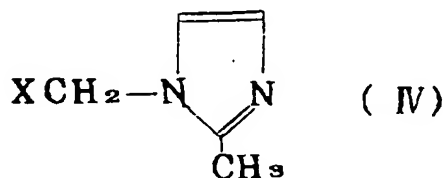
其特征在于该制备过程包括:

(A)、将通式(II) 的化合物与甲醛及结构式(III) 的化合物直接进行曼尼希反应,



或者

(B)、将通式(II) 的化合物或其被保护衍生物与化学式(IV) 的化合物或其盐起反应,



(X: Cl 或 Br) 。

2、根据权利要求1 的方法, 其特征在于所述的方法(A)

中，反应是在催化量的胺或其盐存在条件下进行的，反应温度在-20℃—120℃范围内。

3、根据权利要求1的方法，其特征在于所述的方法(B)是以酰胺或醚为溶剂，反应是在-20℃—120℃范围内进行的。

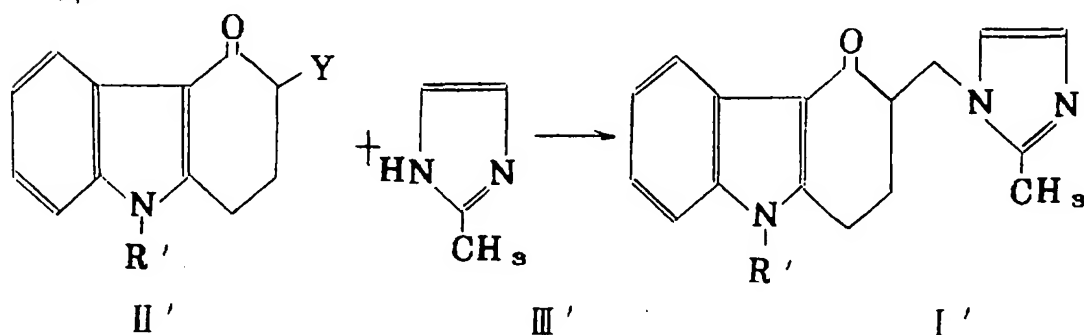
4、根据权利要求3的方法，其特征在于所述的方法(B)是在碱性条件下进行的，所采用的碱是碱金属的氢化物或氨基化物。

说明书

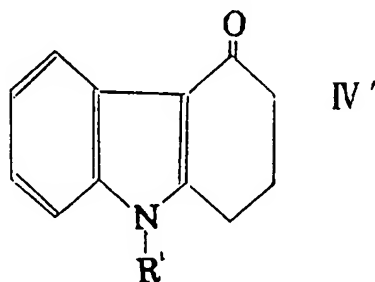
一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法

本发明是一种医药用的杂环化合物的制备方法。

经检索，专利号为8 5 1 0 5 6 4 3 的专利文件中公开了一种1、2、3、9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮类和其盐以及溶剂化物的制备方法。该制备方法包括有将通式II'的化合物或它的被保护的衍生物与通式III'的咪唑或其盐反应生成通式I'的化合物的反应，即：



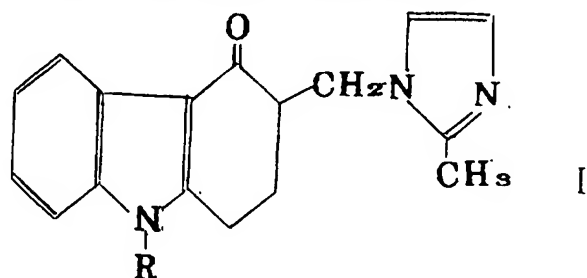
上述反应是制备过程中的主要步骤，在该步骤之前要将通式IV'的化合物转化为通式II'的化合物，



即生成通式 I 的化合物，要经两步反应：先进行曼尼希反应，然后进行取代反应，操作繁琐、费时，这样就不可避免地给减少工业污染，提高产品的纯度，降低成本等工作带来一定的困难，因此也就不利于工业化大生产。

本发明的目的是提供一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法，该方法制备过程较简单、易于提纯、工业污染小、成本低、产品杂质少、利于工业化生产。

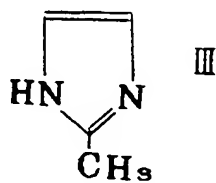
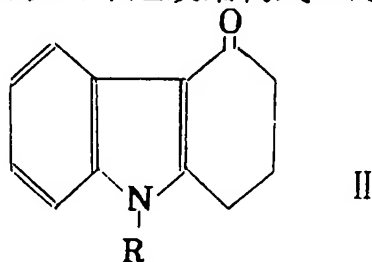
本发明是通过下述方式实现的。制备通式 I 的化合物的方法，



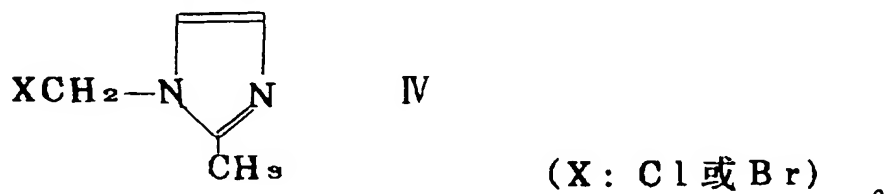
(式中R表示一个氢原子或一个甲基)

该制备过程包括：

(A)、将通式 II 的化合物与甲醛及结构式 III 的化合物直接进行曼尼希反应。



(B)、将通式II的化合物或其被保护衍生物与化学式IV的化合物或其盐起反应,



所述的方法(A)中,反应是在催化量的胺或其盐存在条件下进行的,反应温度在 -20°C — 120°C 范围内。

所述的方法(B)是以酰胺或醚为溶剂,反应是在 -20°C — 120°C 范围内进行的。所采用的酰胺如:二甲基甲酰胺,所采用的醚如:四氢呋喃、乙二醇二甲醚。

所述的方法(B)是在碱性条件下进行的,所采用的碱是碱金属的氢化物或氨基化物。碱金属的氢化物如: NaH 、 KH ;碱金属的氨基化物如: NaNH_2 、 KNH_2 。

所述的化学式IV的化合物是由结构式III的化合物与多聚甲醛反应后经取代反应得到的。

在结构式III的化合物与多聚甲醛反应中,所适用的溶剂有醇类如:甲醇、乙醇,或醚类如:四氢呋喃。反应温度: $0-100^{\circ}\text{C}$ 。在其之后的取代反应中,所适用的溶剂有卤代烷如: CH_2Cl_2 。反应温度: -10°C — 250°C 。

下面用实施例进行详细说明。

实施例1:

将2 g 的N-甲基咪唑酮溶于50 ml 冰醋酸中，再加入0.6g 的多聚甲醛、1.6g的2-甲基咪唑及微量的二甲胺或其盐酸盐，反应20 小时左右经减压浓缩、乙酸乙酯萃取，得到约0.7 g 的产物，再重结晶粗产品，得到白色晶体的1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-咪唑-4-酮。该产品的熔点为230℃—232℃。

实施例2：

步骤(1)：将5 g 的2-甲基咪唑溶于75 ml 无水乙醇中，再加入2.2g 多聚甲醛，搅拌回流2 小时后浓缩、冷却得到6.7g白色固体的2-甲基-1-羟甲基咪唑。该步骤中的收率为98%，该步骤中的产品熔点为90—94℃。

步骤(2)：将10 ml 的SOCl₂ 冰浴冷却搅拌下，在15—20 分钟内慢慢加入5 g 的步骤(1)得到的2-甲基-1-羟甲基咪唑，在室温条件下搅拌1 小时，然后回流15 分钟，减压浓缩至干，再加入50 ml 丙酮处理，得到5.4 g 类白色固体的2-甲基-1-氯甲基咪唑。该步骤中的收率为73%，该步骤中的产品熔点为144—148℃。

步骤(3)：将1.44 g NaH溶于40 ml 二甲基甲酰胺中，在60℃温度搅拌下，加入5.2g的步骤(2)得到的2-甲基-1-氯甲基咪唑和8 g 的N-甲基咪唑酮，反应6 小时后，经抽滤浓缩得粗品，最后用甲醇重结晶得到1.2 g 的白色的1、

2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮。

实施例3：

将2.5g的NaH溶于50 ml的二甲基甲酰胺中，在温度为60℃并进行搅拌情况下加入6.68g的2-甲基-1-氯甲基咪唑盐酸反应约0.5小时后，再加入8g的N-甲基-4氢吡唑酮，反应8小时左右，经处理，得粗品，甲醇重结晶得到白色晶体的1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮。该产品的熔点为231℃-232℃。

实施例4：

将1.44gNaH溶于20 ml的二甲基甲酰胺中，再加入8g的N-甲基-4氢吡唑酮，搅拌1-2小时后加入6.68g的2-甲基-1-氯甲基咪唑盐酸盐及3.5 ml三乙基胺的均匀混合液，加热反应10小时，经过滤、浓缩后得到1,2,3,9-四氢-3-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-4H-吡唑-4-酮。

本发明的一种四氢吡唑酮衍生物的制备方法，制备过程较为简单、易于提纯，最终产品含杂质少，利于降低成本、减少工业污染。在方法(A)中通式II的化合物与结构式III的化合物直接进行曼尼希反应，操作简单、省时、利于工业化生产。本发明的方法的反应条件温和，适于工业化生产。

Examples:

- 1 2 g compound **II** ($R=CH_3$) was dissolved in 50 ml acetic acid followed by addition of 0.6 g paraformaldehyde, 1.6 g compound **III** and a bit of dimethyl amine or its HCl salt. After reaction for ~20 hours, reaction mixture was concentrated and extracted with ethyl acetate. 0.7 g product was obtained which was recrystallized to give a white crystal **I** (mp 230~232⁰C).
- 2 Step(1): 5 g compound **II** ($R=CH_3$) was dissolved in 75 ml ethanol followed by addition of 2.2 g paraformaldehyde. Mixture was refluxed for 2 hours and concentrated to obtain 6.7 g white solid, compound **IV** (OH compound). The yield was 98%, mp. 90-94⁰C.

Step(2): 5 g compound **IV** (OH compound) was slowly added to SOCl₂ under cooling with ice water and completed within 20 min. After further stirring at rt for 1 hour and refluxing for 15 min. it was concentrated in vacuum. After treatment with 50 ml acetone 5.4 g off-white solid compound **IV** (Cl compound) was obtained Yield was 73%, mp. 144-148⁰C.

Step(3): 5.2 g compound **IV** (from step 2) and 8 g compound **II** were added into a solution of 1.44 g NaH in 40 ml DMF at the temperature of 60⁰C with stirring. After further stirred for 6 hours, mixture was concentrated to obtain crude product which was recrystallized in methanol to furnish a white solid **I** (1.2 g).
- 3 6.68 g compound **IV** (HCl salt? from step 2?) was added into a solution of 2.5 g NaH in 50 ml DMF at the temperature of 60⁰C with stirring. After further stirred for 0.5 hours, 8 g compound **II** was added and further stirred for ~8 hours. Obtained crude product was recrystallized in methanol to furnish a white solid **I**. mp. 231-232⁰C.
- 4 8 g compound **II** was added into a solution of 1.44 g NaH in 20 ml DMF. After further stirring for 1-2 hours, a mixture of 6.68 g compound **IV** HCl salt (from step 2) and 3.5 ml triethyl amine were added and further stirred with heating for 10 hours. Concentration in vacuum obtained product.